

Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов*, Д. А. Душамов, Р. Я. Окманов,
Х. М. Шахидояттов, Б. Ташходжаев

ХИНАЗОЛИНЫ

3*. СИНТЕЗ 6-БРОМ-8-ХЛОРСУЛЬФОНИЛХИНАЗОЛИН- 2,4(1Н,3Н)-ДИОНА И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

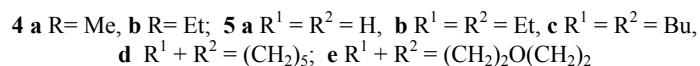
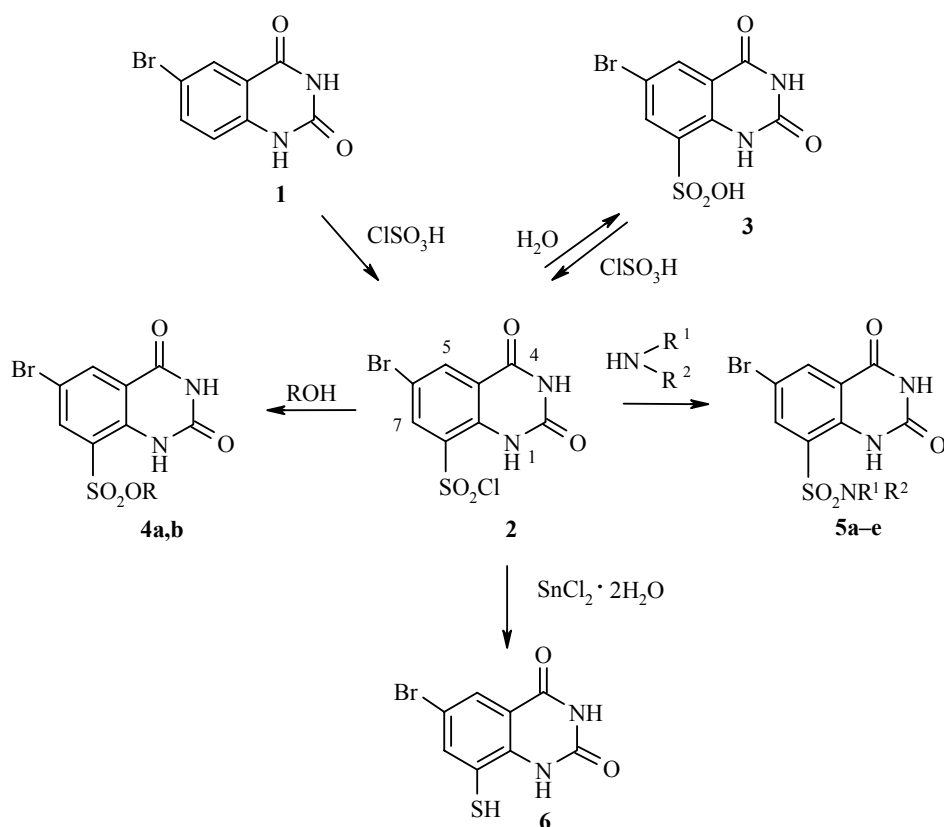
Из 6-бромхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона и хлорсульфоновой кислоты вместо ожидаемого 6-бром-7-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона получен 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион. Взаимодействием последнего с водой, спиртами, аммиаком, алифатическими и гетероциклическими аминами синтезированы 6-бром-8X-хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионы ($X = \text{SO}_2\text{OH}, \text{SO}_2\text{OAlk}, \text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$), а восстановлением $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в соляной кислоте получен 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4-дион.

Ключевые слова: 6-бром-8-меркаптохиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион, производные 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона, нуклеофильное и электрофильное замещение, РСА.

Повышенный интерес к производным хиназолина вызван их высокой биологической активностью и широким спектром действия [2–6]. Недавно нами были изучены взаимодействие несимметрично замещенных 1,3-диалкилхиназолин-2,4-дионов с хлорсульфоновой кислотой и поведение полученных 6-хлорсульфонилпроизводных в реакциях нуклеофильного замещения [1]. В продолжение этих исследований нами в настоящей работе изучены направление реакции хлорсульфонилирования 6-бромхиназолин-2,4-диона (**1**), а также поведение полученного хлорсульфонилпроизводного **2** в реакциях с нуклеофильными реагентами и в условиях восстановления $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в растворе HCl .

Следует отметить, что соединение **1** не вступает в реакцию с хлорсульфоновой кислотой (ХСК) в условиях хлорсульфонилирования незамещенных в ароматическом ядре хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дионов [1, 7]. При повышении температуры до 130–140 °С вместо ожидаемого 6-бром-7-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-диона с выходом 70% получен 6-бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион (**2**), что, вероятно, можно объяснить отрицательным индуктивным ($-I$) и мезомерным ($-M$) эффектами атома брома, а также его большим объемом. Промежуточно образующуюся сульфокислоту **3** выделить не удалось, как и в случае незамещенных в ароматическом ядре хиназолин-2,4-дионов [1, 7].

* Сообщение 2 см. [1].



Сульфокислота **3** была получена гидролизом сульфохлорида **2**. При взаимодействии с ХСК она легко превращается в последний с количественным выходом.

В результате обработки соединения **2** метанолом и этанолом в присутствии триэтиламина в ацетоне при комнатной температуре синтезированы соответствующие эфиры 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-сульфокислоты **4a,b**.

Реакции сульфохлорида **2** с аммиаком, алифатическими и гетероциклическими аминами также протекают гладко с образованием соответствующих хиназолинсульфамидов **5a–e**. Так нагревание сульфохлорида **2** с концентрированным водным раствором аммиака приводит к 6-бром-8-сульфамоилхиназолин-2,4(1H,3H)-диону (**5a**). При взаимодействии соединения **2** с алифатическими аминами в присутствии триэтиламина при комнатной температуре образуются N,N-диалкиламидамы 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-сульфокислоты **5b,c**, а с пиперидином и морфолином – 8-пиперидиносульфонил- и 8-морфолиносульфонилзамещенные 6-бромхиназолиндионы **5d,e**.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % N Вычислено, %, N	Т. пл., °С*	Выход, %**
2	C ₈ H ₄ BrClN ₂ O ₄ S	<u>8.39</u> 8.24	222–224	70
3	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₅ S	<u>9.01</u> 8.72	314–316	98
4a	C ₉ H ₇ BrN ₂ O ₅ S	<u>8.56</u> 8.35	252–254	77
4b	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O ₅ S	<u>7.82</u> 8.02	248–250	74
5a	C ₈ H ₆ BrN ₃ O ₄ S	<u>12.81</u> 13.12	350	82
5b	C ₁₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₄ S	<u>10.92</u> 11.17	254–256	82
5c	C ₁₆ H ₂₂ BrN ₃ O ₄ S	<u>10.01</u> 9.72	180	95
5d	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₃ O ₄ S	<u>11.14</u> 10.82	268–270	96
5e	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₅ S	<u>10.51</u> 10.76	298	97
6	C ₈ H ₅ BrN ₂ O ₂ S	<u>10.52</u> 10.25	340–342	70

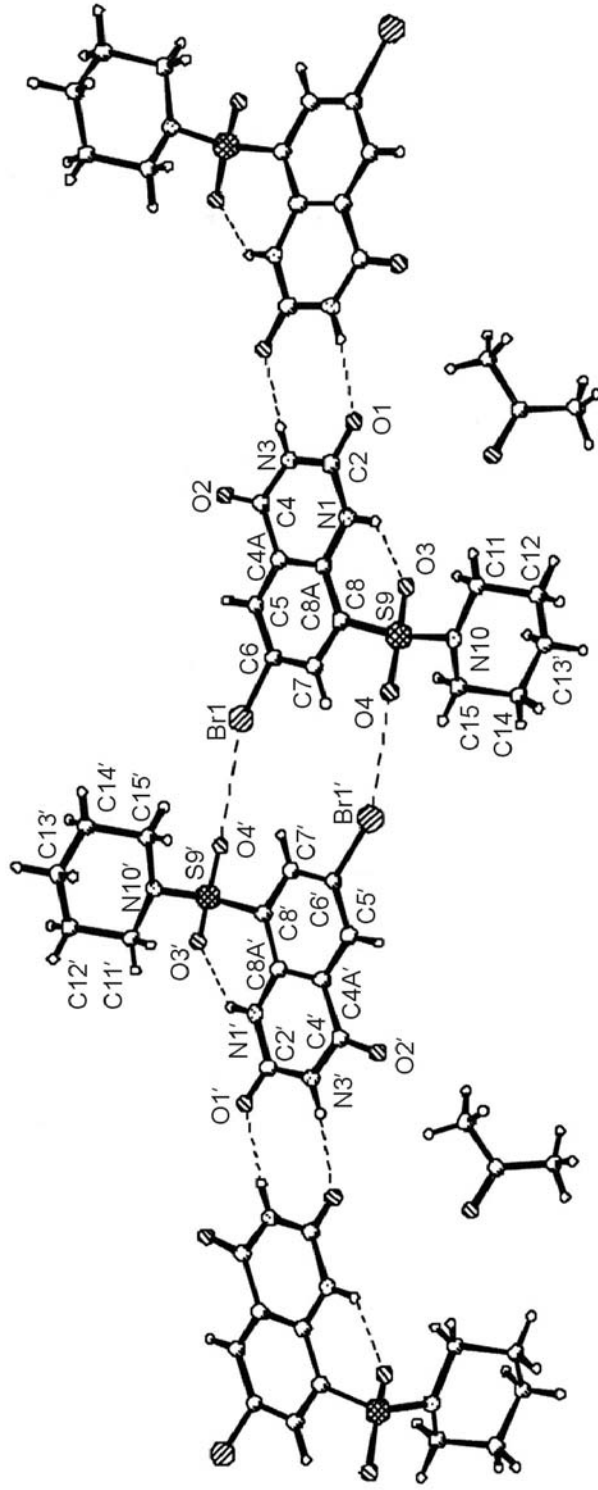
* Растворитель для перекристаллизации: гексан (соединение **2**), вода (соединение **3**), метанол (соединения **4a**, **5c**), этанол (соединения **4b**, **5a,d**, **6**), водный этанол (соединения **5b,e**).

** Выход по методике А.

Восстановлением сульфохлорида **2** SnCl₂ · 2H₂O в соляной кислоте с выходом 70% получен 8-меркаптозамещенный хиназолиндион **6**, представляющий интерес для проведения реакций с участием активной группы SH.

Состав и строение синтезированных соединений **2–6** подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ИК, масс-спектров и спектров ЯМР ¹H. Структура пиперидиносульфонилзамещенного **5d** установлена с помощью РСА.

В ИК спектрах соединений **2–5** характерными являются полосы поглощения валентных асимметрических и симметрических колебаний групп SO₂ в области 1100–1400 см⁻¹. В случае сульфокислоты **3** наряду с ними наблюдаются также полосы поглощения валентных колебаний группы S–O (670 см⁻¹). Для ИК спектра соединения **6** характерны наличие полос поглощения валентных колебаний ассоциированной группы SH (2500 см⁻¹) и отсутствие полос асимметрических и симметрических колебаний групп SO₂ (табл. 2).



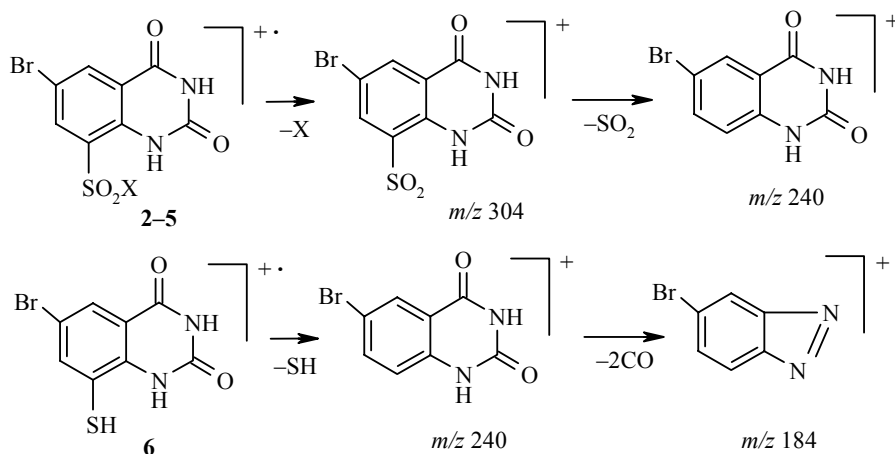
Нумерация атомов, меж- и внутримолекулярные слабые связи в кристаллической структуре **5d**

Спектральные характеристики соединений 2–6

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Масс-спектр, m/z , $[\text{M}]^+$ ($I_{\text{отн}}$, %)*
	$\text{SO}_2(\text{as})$, $\text{SO}_2(\text{s})$, C–S	S–O, NH_2 , SH		
2	1375, 1185, 715	–	11.84 (1H, с, H-3); 9.46 (1H, с, H-1); 8.17 (1H, д, $J_{5,7} = 2.4$, H-5); 8.11 (1H, д, $J_{7,5} = 2.4$, H-7)	338 (42)
3	1237, 1046, 723	670	11.86 (1H, с, H-3); 9.47 (1H, с, H-1); 8.21 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.18 (1H, д, $J_{7,5} = 2.3$, H-7)	320 (39)
4a	1370, 1177, 748	–	11.88 (1H, с, H-3); 9.39 (1H, с, H-1); 8.38 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 8.06 (1H, д, $J_{7,5} = 2.3$, H-7); 1.52 (3H, с, CH_3)	334 (31)
4b	1371, 1176, 749	–	11.88 (1H, с, H-3); 9.39 (1H, с, H-1); 8.20 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.08 (1H, д, $J_{7,5} = 2.2$, H-7); 3.15 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.02 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3)	348 (33)
5a	1377, 1165, 753	3387	11.84 (1H, с, H-3); 9.46 (1H, с, H-1); 8.17 (1H, д, $J_{5,7} = 2.4$, H-5); 8.12 (1H, д, $J_{7,5} = 2.4$, H-7); 8.03 (2H, с, NH_2)	319 (79)
5b	1377, 1157, 752	–	11.89 (1H, с, H-3); 9.49 (1H, с, H-1); 8.38 (1H, д, $J_{5,7} = 2.5$, H-5); 8.14 (1H, д, $J_{7,5} = 2.5$, H-7); 3.31 (4H, к, $J = 7.3$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.12 (6H, т, $J = 7.3$, CH_3)	375 (62)
5c	1377, 1157, 752	–	11.85 (1H, с, H-3); 9.43 (1H, с, H-1); 8.38 (1H, д, $J_{5,7} = 2.2$, H-5); 8.05 (1H, д, $J_{7,5} = 2.2$, H-7); 3.18 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.50 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 1.21 (4H, м, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2)_2$); 0.83 (6H, м, $\text{N}(\text{C}_3\text{H}_6\text{CH}_3)_2$)	431 (6)
5d	1344, 1166, 750	–	11.88 (1H, с, H-3); 9.33 (1H, с, H-1); 8.23 (1H, д, $J_{5,7} = 2.4$, H-5); 8.03 (1H, д, $J_{7,5} = 2.4$, H-7); 3.01 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.52 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 1.23 (2H, уш. с, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{CH}_2$)	387 (42)
5e	1337, 1167, 751	–	11.88 (1H, с, H-3); 9.29 (1H, с, H-1); 8.26 (1H, д, $J_{5,7} = 2.4$, H-5); 8.04 (1H, д, $J_{7,5} = 2.4$, H-7); 3.59 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.02 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$)	389 (65)
6	755	2500	11.60 (1H, с, H-3); 10.57 (1H, с, H-1); 7.98 (1H, д, $J_{5,7} = 2.3$, H-5); 7.37 (1H, д, $J_{7,5} = 2.3$, H-7)	272 (41)

* Для соединения **2** приведены данные для ^{35}Cl и ^{79}Br , для соединений **3–6** – данные для ^{35}Cl .

В масс-спектрах продуктов **2–6** имеются пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Масс-спектры соединений **2–5** независимо от природы заместителей у сульфогруппы показывают однотипную фрагментацию с разрывом связи $\text{SO}_2\text{--R}$ и образованием иона с m/z 304, при отщеплении от которого SO_2 возникает ион с m/z 240. В случае соединения **6** сразу образуется фрагмент с m/z 240, отщепляющий далее CO , что приводит к фрагменту с m/z 184.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **2–6** (табл. 2) имеются характерные для хиназолиндионового фрагмента сигналы: дублеты протонов Н-5 в области 8.17–8.38 (³J = 2.3–2.4) и Н-7 при 7.37–8.18 м. д. (³J = 2.3–2.4 Гц). Сигналы протонов алкильных заместителей R, R¹ и R² проявляются в достаточно сильном поле (0.83–3.59), а протоны групп NH в слабом поле (9.29–11.88 м. д.).

По данным РСА 6-бром-8-пиперидиносульфонилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (**5d**), в кристалле в независимой части ячейки расположены две его молекулы, а также молекула ацетона (растворителя, в котором выращивались кристаллы). В кристаллической структуре имеются внутримолекулярные водородные связи типа N–H...O со следующими параметрами: расстояния N(1)...O(3) 2.731(6), H...O(3) 2.04 Å, угол N(1)–H...O(3) 136° для одной молекулы и расстояния N(1')...O(3') 2.714(6), H...O(3') 2.01 Å, угол N(1')–H...O(3') 138° для другой (рисунок). Кроме того, в кристалле имеются межмолекулярная водородная связь типа N–H...O и донорно-акцепторное взаимодействие Br...O, благодаря которым образуются бесконечная цепь вдоль оси *b* (рисунок). Параметры этих взаимодействий следующие: расстояния N(3)...O(1') 2.822(6), H...O(1') 1.97 Å, угол N(3)–H...O(1') 173° и расстояния N(3')...O(1) 2.864(5), H...O(1) 2.01 Å, угол N(3')–H...O(1) 171°; расстояния Br(1)...O(4') 3.314(4) и Br(1')...O(4) 3.120(4) Å. Сольватная молекула ацетона в кристалле расположена на расстояниях ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре фирмы Perkin–Elmer модели 2000 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометре Unity 400⁺ (400 МГц) в CD₃COOD, внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на приборе MS-30 (Kratos) с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–ацетон, 5:1, проявитель – раствор 1 г KMnO₄ в 4 мл H₂SO₄ и 96 мл H₂O.

6-Бромхиназолин-2,4(1H,3H)-дион синтезирован по методике [8], т. пл. 324–

326 °С.

6-Бром-8-хлорсульфонилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (2). А. К 5.83 г (50 ммоль) ХСК, охлажденной до 10–15 °С, при перемешивании порциями добавляют 2.41 г (10 ммоль) соединения **1** с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 20 °С. Далее реакционную смесь нагревают до 130–140 °С, выдерживают при этой температуре 6 ч и выливают на измельченный лёд. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Получают 2.37 г продукта **2**.

Соединение 2 получают также из сульфокислоты **3** по методике Б (см. ниже).

6-Бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-сульфокислота (3). Смесь 3.39 г (10 ммоль) соединения **2** и 20 мл воды кипятят 2 ч, растворитель частично отгоняют, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 3.13 г продукта **3**.

Обработкой сульфокислоты **3** ХСК по методике Б получают соединение **2**.

Б. К 2.33 г (20 ммоль) ХСК, охлажденной до 0 °С, порциями добавляют 3.20 г (10 ммоль) сульфокислоты **3** с такой скоростью, чтобы температура реакционной массы не превышала 10 °С. Смесь нагревают до 50–60 °С, выдерживают при этой температуре 2 ч и выливают на измельченный лёд. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Получают 3.32 г (98%) продукта **2**. Образцы соединения **2**, полученные по методикам А и Б идентичны (отсутствие депрессии температуры плавления смешанной пробы).

Метилловый и этиловый эфиры 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-сульфокислоты (4a,b) (общая методика). К раствору 3.39 г (10 ммоль) соединения **2** в 50 мл ацетона добавляют по каплям смесь 10 ммоль метанола или этанола и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина в 15 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем ацетон отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды. Полученный осадок продукта **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

6-Бром-8-сульфамилхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (5a). Смесь 3.39 г (10 ммоль) соединения **2** и 100 мл концентрированного раствора аммиака кипятят 2 ч при перемешивании и далее выдерживают при комнатной температуре 16 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Получают 2.61 г продукта **5a**.

N,N-Диэтил- и N,N-дибутиламиды 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-8-сульфокислоты (5b,c) (общая методика). К раствору 3.39 г (10 ммоль) соединения **2** в 50 мл ацетона добавляют по каплям 10 ммоль диэтил- или дибутиламина и 1.01 г (10 ммоль) триэтиламина в 15 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем ацетон отгоняют, к остатку добавляют 100 мл воды. Полученный осадок продукта **5** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

6-Бром-8-пиперидиносульфонил- и 6-бром-8-морфолиноссульфонилхиназолин-2,4(1H,3H)-дионы (5d,e) синтезируют аналогично диалкиламидам **5b,c**, используя вместо диалкиламина 10 ммоль пиперидина или морфолина.

6-Бром-8-меркаптохиназолин-2,4(1H,3H)-дион (6). К раствору 3.39 г (10 ммоль) соединения **2** в 30 мл соляной кислоты добавляют порциями 9 г (40 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь нагревают до 50 °С и выдерживают при этой температуре в течение 4 ч при интенсивном перемешивании. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают. Получают 1.90 г продукта **6**.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5d. Кристаллы получены из раствора в ацетоне 6-бром-8-пиперидиносульфонилхиназолин-2,4(1H,3H)-диона **5d** путём медленного испарения растворителя при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки кристаллов определены и уточнены на дифрактометре Stoe Stadi-4 ($T = 298 \text{ K}$, графитовый монохроматор). Кристаллы

имеют триклинную сингонию: $a = 10.040(2)$, $b = 10.869(2)$, $c = 15.793(3)$ Å, $\alpha = 83.22(3)$, $\beta = 87.34(3)$, $\gamma = 86.96(3)$, $V = 1707.5(6)$ Å³. $M_r = 834.56$, $Z = 2$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.623$ г/см³, $\mu = 4.678$, $F(000) = 848$. Трёхмерный набор 5056 отражений (4414 независимых) для этих кристаллов получен на том же дифрактометре $\omega/2\theta$ -методом сканирования с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения с кристалла размерами $0.2 \times 0.2 \times 0.3$ мм ($2.82 \leq \theta \leq 60.0^\circ$; область индексов h, k, l : $-11 \leq h \leq 11$, $-12 \leq k \leq 12$, $0 \leq l \leq 17$). Поправка на поглощение вводилась методом Psi-scan.

Структура расшифрована прямым методом в рамках комплекса программ SHELXS-97. Расчёты по уточнению структур выполнены по программе SHELXL-97 [9]. Все неводородные атомы уточнены МНК (по F^2) в полноматричном анизотропном приближении до $R_1 = 0.0665$, $wR_2 = 0.1840$ по 4414 отражениям ($S = 1.060$). Положения атомов водорода установлены геометрически и уточнены с фиксированными параметрами изотропного смещения $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$, где $n = 1.2$ для метиленовых групп и ароматического кольца, а U_{eq} – эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода.

Материалы PCA в виде CIF файла депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (депонент CCDC 740189).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидоятов, *ХГС*, 1870 (2009).
2. О. Н. Волжина, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 10, 23 (1982).
3. Н. Туляганов, в кн.: *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 56.
4. Т. Hisano, К. Shoji, М. Ichikawa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 271 (1975).
5. S. Johne, *Pharmazie*, **36**, 583 (1981).
6. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Г. П. Жихарева, К. К. Кузьмина, *Хим.-фарм. журн.*, **11**, № 5, 14 (1977).
7. Р. Ш. Курязов, Н. С. Мухамедов, Х. М. Шахидоятов, *ХГС*, 420 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 324 (2008)].
8. Б. А. Ураков, Дис. канд. хим. наук, Алма-Аты, 1990.
9. G. M. Scheldrick, SHELXL-97. Pc Version. *A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement*. Rev. 2 (1998).

Институт химии растительных веществ
им. акад. С. Ю. Юнусова
АН Республики Узбекистан,
Ташкент 100170, Республика Узбекистан
e-mail: nasirxon@rambler.ru

Поступило 14.08.2009